

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΕΛ

*Α Δ ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2011*

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Διάκριση «ιδίου» από το «μη ίδιο»

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ



Άμεση επέμβαση
Αντιμετώπιση παθογόνων

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ



Αντιγονοπαρουσίαση
Αντιμετώπιση παθογόνων
Αυτοανοσία

Αυτοανοσία

Απώλεια της
ανοσιακής
ανοχής
Δυσλειτουργία

Επίκτητης
ανοσιακής απάντησης

Φυσικής
ανοσιακής απάντησης

Παραμονή
αυτοαντιδρώντων
T & B κλώνων

Διαταραχή
αναγνώρισης
ενδογενών σημάτων

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ



**ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ
ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ**



ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

- Πρώτη γραμμή άμυνας
- «Πρωτόγονος» μηχανισμός
- Όχι απόλυτα ειδική
- Υποδοχείς «περιορισμένης ποικιλίας»
PRRs (Pathogen-Recognition Receptors)

Οι υποδοχείς της φυσικής ανοσίας - PRRs

- Αναγνωρίζουν κοινές δομές παθογόνων **PAMPs**
(Pathogen Associated Molecular Patterns)

LPS, PGNs, ιικό RNA κá

- Αναγνωρίζουν «σήματα κινδύνου» **DAMPs**
(Damage Associated Molecular Patterns)

DNA, RNA, UA

- Αναγνωρίζουν «σήματα stress» **SAMPs**
(Stress Associated Molecular Patterns)

Οι PRRs

- **TLRs** (Toll Like Receptors)
- **NLRs** (NOD Like Receptors)
- **RLRs** (RIG Like Receptors)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011
Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman

- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011
- Bruce A. Beutler
- Jules A. Hoffmann
- Ralph M. Steinman



Photo: The Scripps Research Institute

Bruce A. Beutler



Photo: CNRS Photo: Library/Pascal Disdier

Jules A. Hoffmann

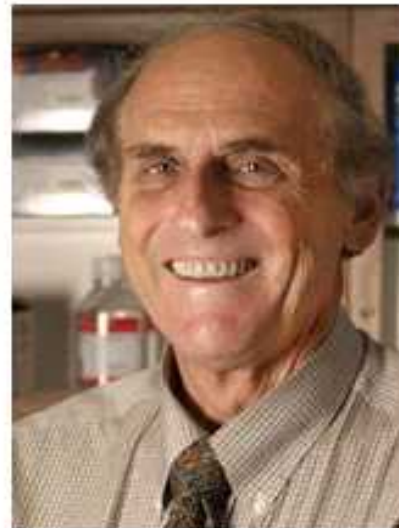


Photo: Rockefeller University Press

Ralph M. Steinman

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann *“for their discoveries concerning the activation of innate immunity”* and the other half to Ralph M. Steinman *“for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity”*.

Ιστορία της παθογένειας του ΣΕΛ

- **JJ Hooks & HM Moutsopoulos 1979**

Αυξημένη IFN σε ασθενείς με ΣΕΛ

- **Banchereau 2001**

IFN-α από ΣΕΛ → διαφοροποίηση μονοκυττάρων σε DCs

- **L Ronnblom 2001**

ICs + SLE IgG → Αυξημένη παραγωγή IFN-α από pDCs

- **A Marshak-Rothstein 2002**

Αυτο-Abs + Χρωματίνη → πολλαπλ B λ/κ → BCR → ενδοσωμ. TLR9


Παθογένεια του ΣΕΛ

- **IFNs (Ιδιαίτερα οι IFN-α/β)**
- **Δενδριτικά κύτταρα (DCs)**
- **Απόπτωση**

Πώς αρχίζει;

- **Προκλινική φάση** = Abs κοινά και σε άλλα νοσήματα (π.χ. anti-Ro, anti-La)
- **Κλινική φάση** = ειδικά της νόσου Abs (π.χ. anti-Sm, anti-RNP)

Απόπτωση

- Αποπτωτικό υλικό = δυνητικά Αυτο-Ag
- Διαταραχή στην εξάλειψη ή στην παρουσίασή του
- Νουκλεόσωμα  Σύνδεση με DAMPs

Διέγερση των

DCs → IFN-α

B λ/κ → αυτο-Abs

Μηχανισμοί προστασίας

- Καταστροφή ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια των ελεύθερων νουκλεϊκών οξέων
- Μεθυλίωση του DNA

Παρεμπόδιση προσέγγισης του υλικού στο ενδολυσόσωμα των δραστικών κυττάρων (DCs & B λ/κ)

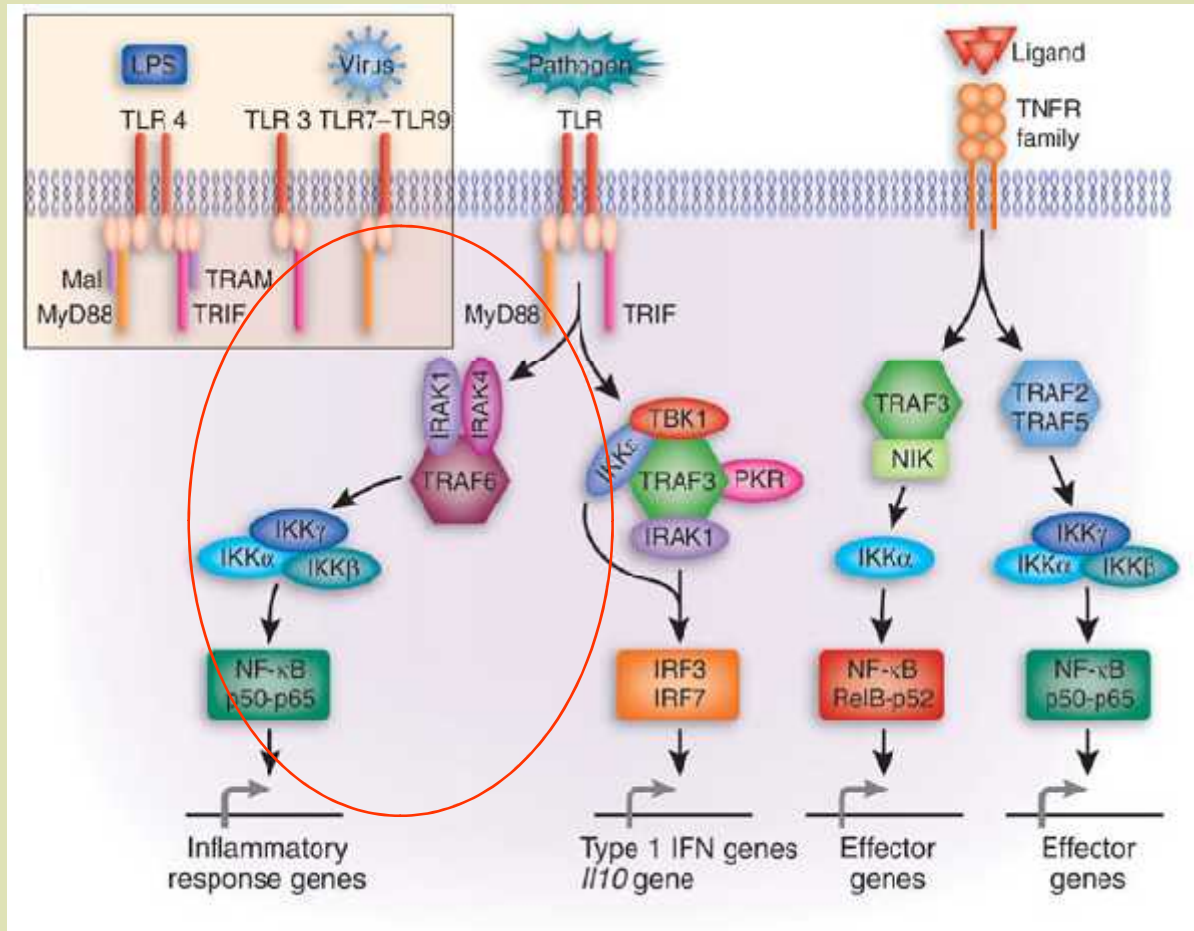
Οι TLRs στον ΣΕΛ

TLR1- TLR9

TLR 3 & 7 & 9 =
= ενδολυσσωματικοί

TLR3 → dsRNA
TLR7,8 → ssRNA
TLR9 → dsDNA

Στον ΣΕΛ → TLR 7 & 9



Οι TLRs στον ΣΕΛ

Σε πειραματόζωα

- TLR 7 & 9 → ANA
- Δράση στα pDCs & στα B λ/κ
- Διέγερση BCR & TLRs με Ics που περιέχουν χρωματίνη => 100X

Kontaki E & Boumpas DT, J Autoimmun 2010

Στον άνθρωπο

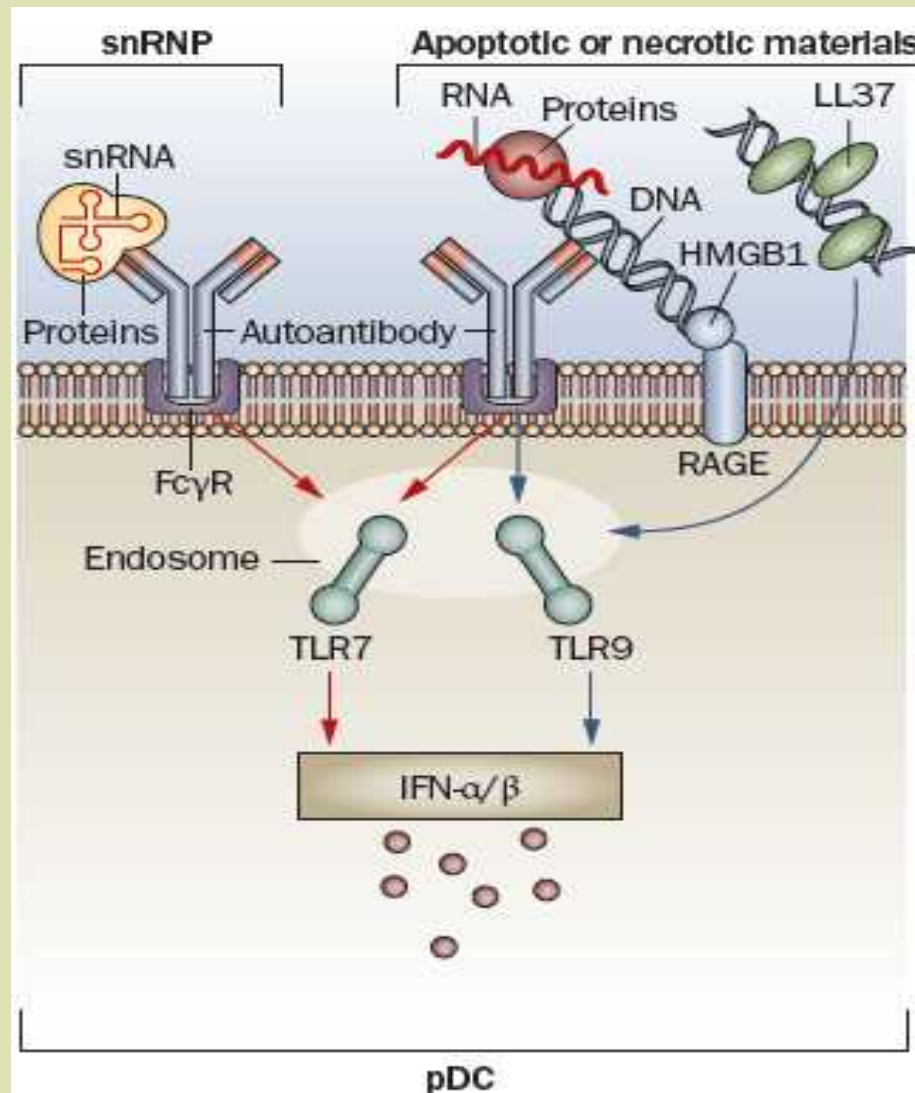
- Σε ενεργό νόσο → αυξημένη έκφραση TLR9 σε B λ/κ και Μονοκύτταρα
- Διαφοροποίηση B λ/κ → πλασματοκύτταρα μετά TLR ενεργοποίηση + IL-21
- Αυξημένη έκφραση TLR9 σε σπειράματα και σωληνάρια

Paadimitraki ED et al, A&R 2006

Nakou M et al, Ann Rheum Dis 208

Paadimitraki ED et al, Lupus 2009

Είσοδος των ίδιων νουκλεϊκών οξέων στο ενδολυσόσωμα

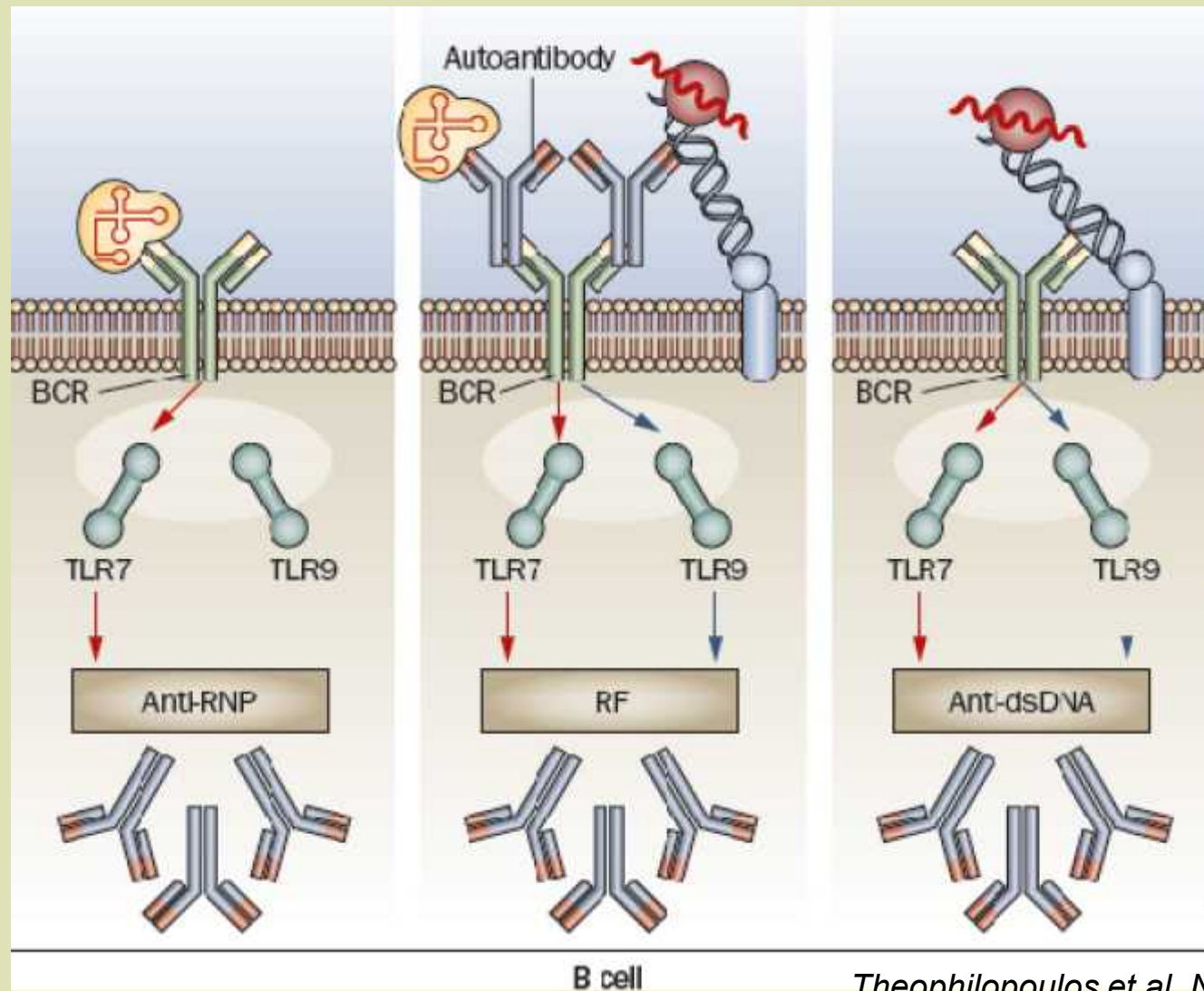


HMGB = High Mobility Group Box 1

RAGE = Receptor for Advanced Glycosylation

LL37= antimicrobial peptides bind to hDNA

Είσοδος των ίδιων νουκλεϊκών οξέων στο ενδολυσόσωμα



IFN-α και pDCs

- Τα pDCs → κύρια πηγή της IFN-α (80%)
- Τα pDCs δεν φαγοκυτάρωνουν **ΑΛΛΑ** αναγνωρίζουν μικρό DNA, RNA & ίδια νουκλεϊκά Ags
- Αναγνώριση από TLR 7 & 9 στα ενδολυσosomalία → παραγωγή IFN-α
- Παραγωγή IFN-α **και ανεξάρτητα** από TLRs (σύνδεση με RIG1, MAD5 & DAI)

Οι NLRs

- 22 ενδοκυττάρια πρωτεΐνες

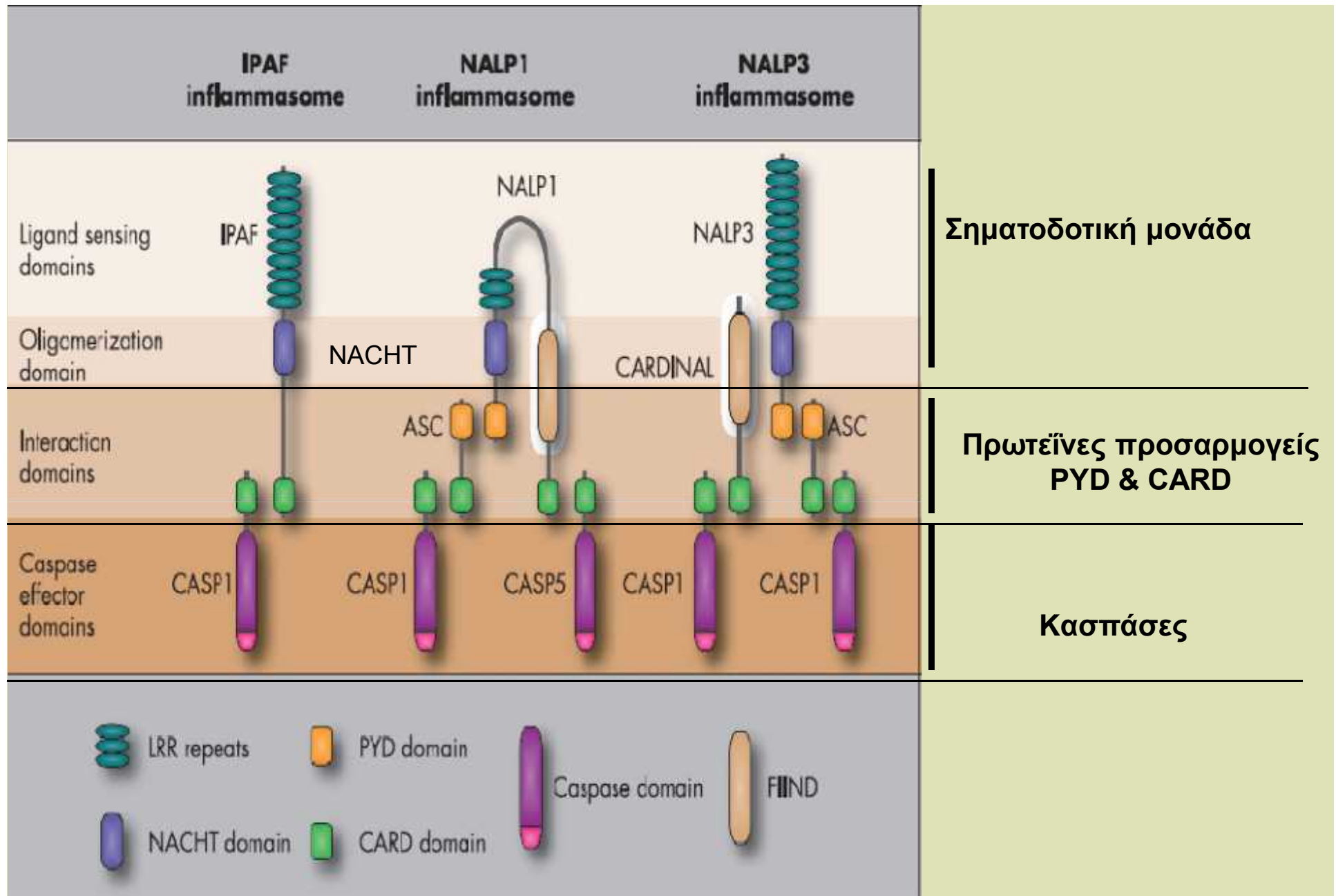
- NOD 1-5

- NALP 1-14

CATERPILLER proteins

- CIITA, IPAF, NAIP

Επικοινωνία TLRs με NALP3



Σηματοδοτική μονάδα

Πρωτεΐνες προσαρμογής
PYD & CARD

Κασπάσες

Φλεγμονόσωμα

Ένα σύστημα ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που λειτουργούν ως μία δομική μονάδα που ενεργοποιεί τις κασπάσες 1 & 5 που μετατρέπουν την pro-IL-1 β & pro-IL-18 σε IL-1 β & IL-18

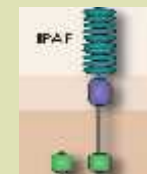
NALP 1



NALP 3

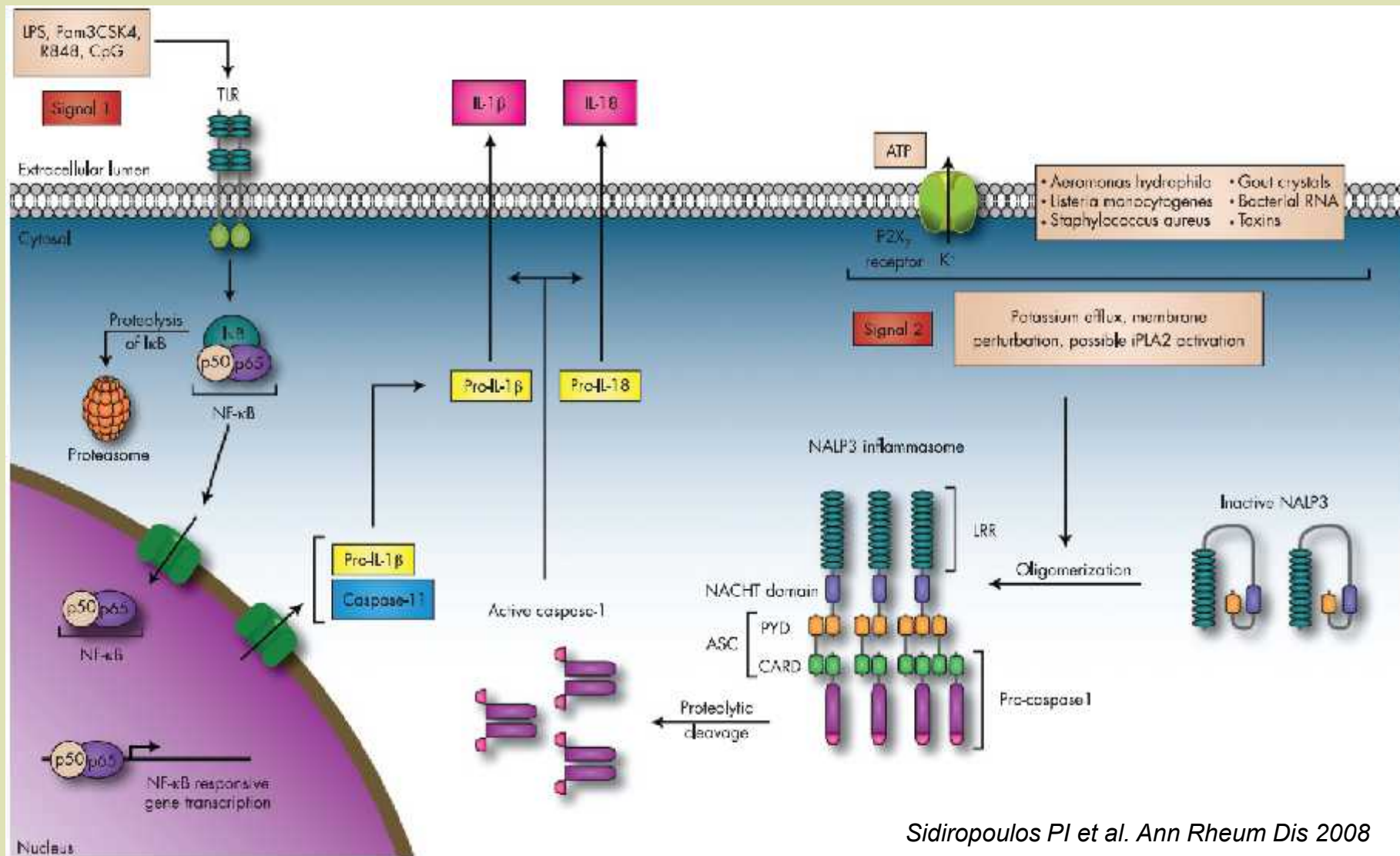


IPAF



Jürg Tschopp
(1951–2011)

Η έκκριση της IL-1 β απαιτεί δύο σήματα



Δύο νέες έννοιες

Box1 Cell Death

- **Πυρόπτωση** = NLR → Κασπάση 1 → διάσπαση μεμβράνης και του DNA
- **Πυρονέκρωση** = Καθεψίνη??? → μη διάσπαση μεμβράνης και του DNA

Baccaia R et al, Nat Rev Rheumatol 2009
Burckstrummer T, Nat Immunol 2009

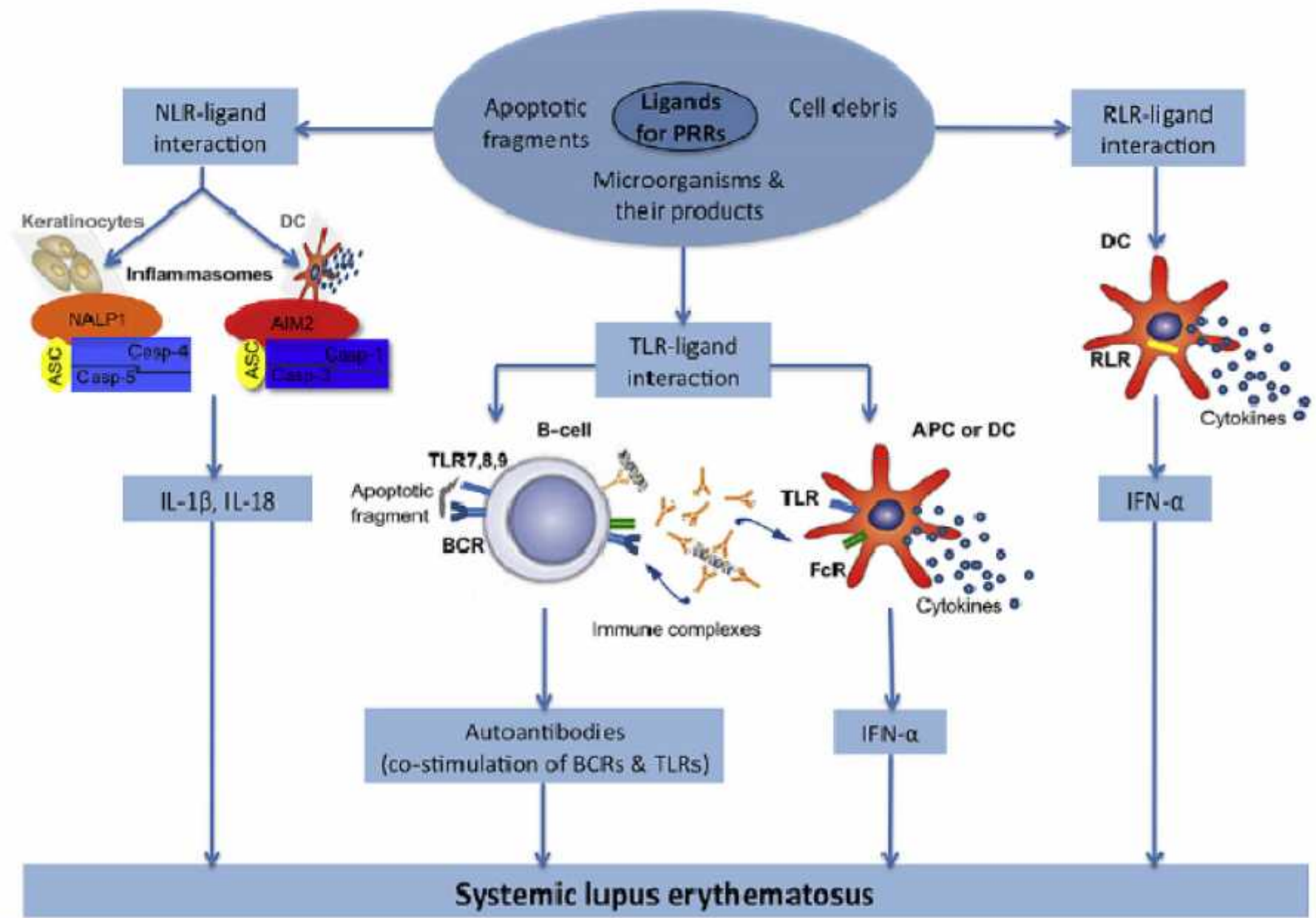
Οι NLRs στον ΣΕΛ

- UVB → αυξημένη απόπτωση κερατινοκυττάρων → διέγερση NALPs → IL-1β & IL-18

Οι RLRs στον ΣΕΛ

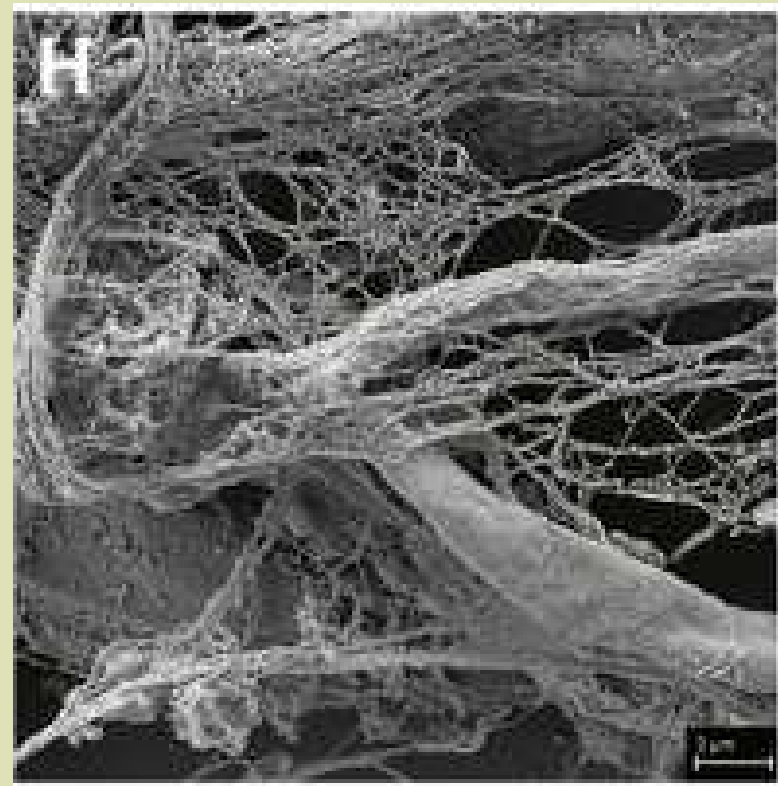
- Αύξηση IFN-α
- Ελάττωση της δράσης των Tregs
- Ατελής πέψη DNA είτε εξωκυττάρια (DNAάση I) είτε ενδοκυττάρια (DNAάση II & III =Trex 1)

*Yasutomo K et al, Nat Genet 2001
Rice GI et al, Nat Genet 2009*



Ο ρόλος των NETs (Neutrophil Extracellular Traps)

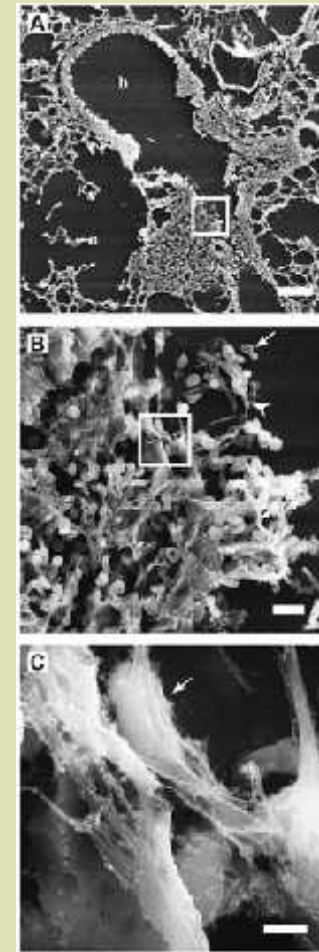
- Δίκτυο εξωκυττάριων ινών κυρίως από DNA
- Παραγωγή από τα ουδετερόφιλα
- Καταστροφή με «μικρό κόστος»
- Παγιδεύουν παθογόνα, DNA & πρωτεάσες
- Δρουν αντιμικροβιακά (ένωση με ελαστάσες & ιστόνες)



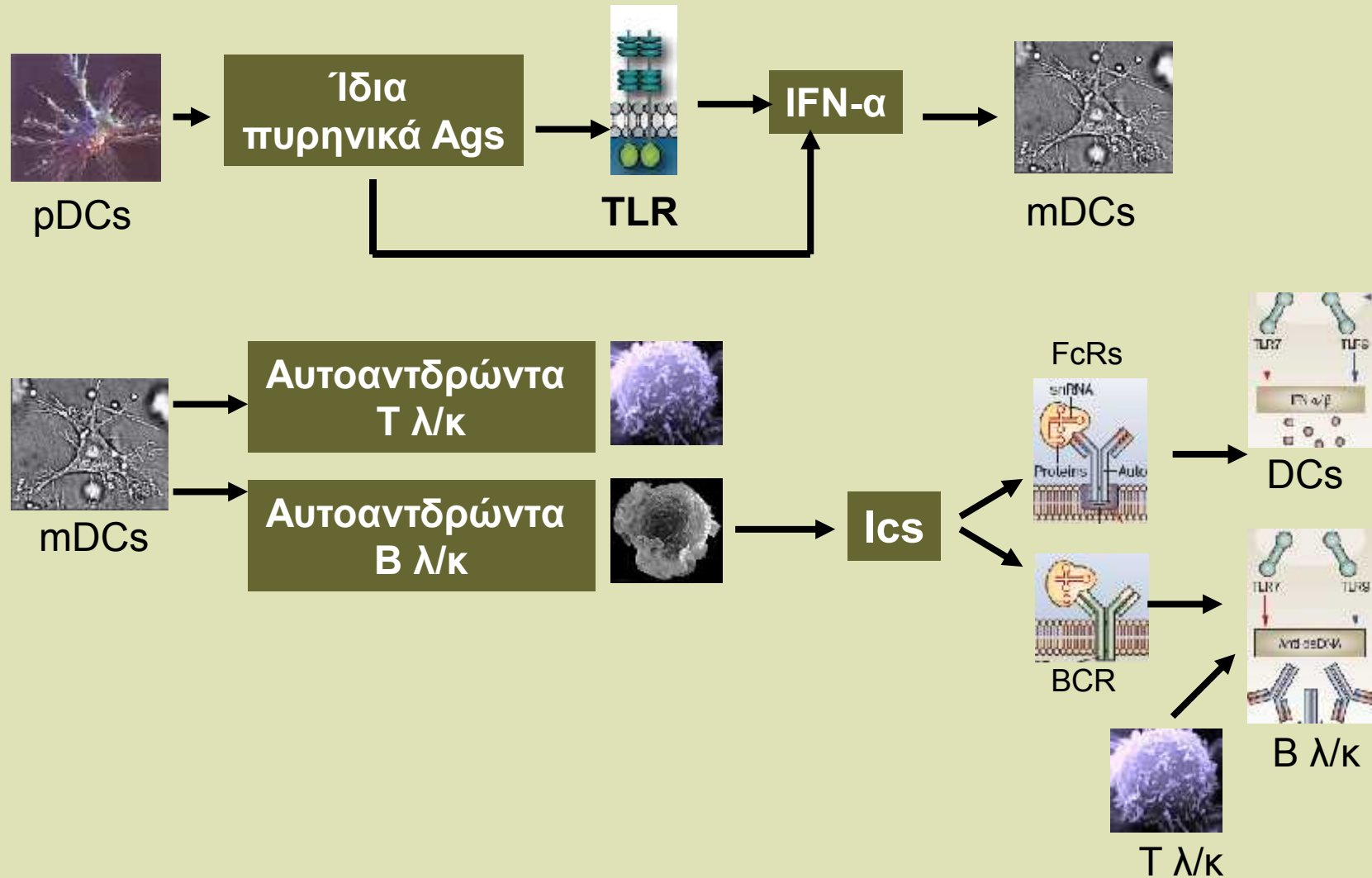
Ο ρόλος των NETs

ΟΜΩΣ

- Μη καταστροφή νουκλεϊκών οξέων → ΣΕΛ
- Μεταφορά παθογόνων στη σήψη
- Ρόλο στην προεκλαμψία
- Ρόλο στις ANCA + αγγειίτιδες



Έναρξη και διαίωνιση της βλάβης



Εξάρσεις της νόσου

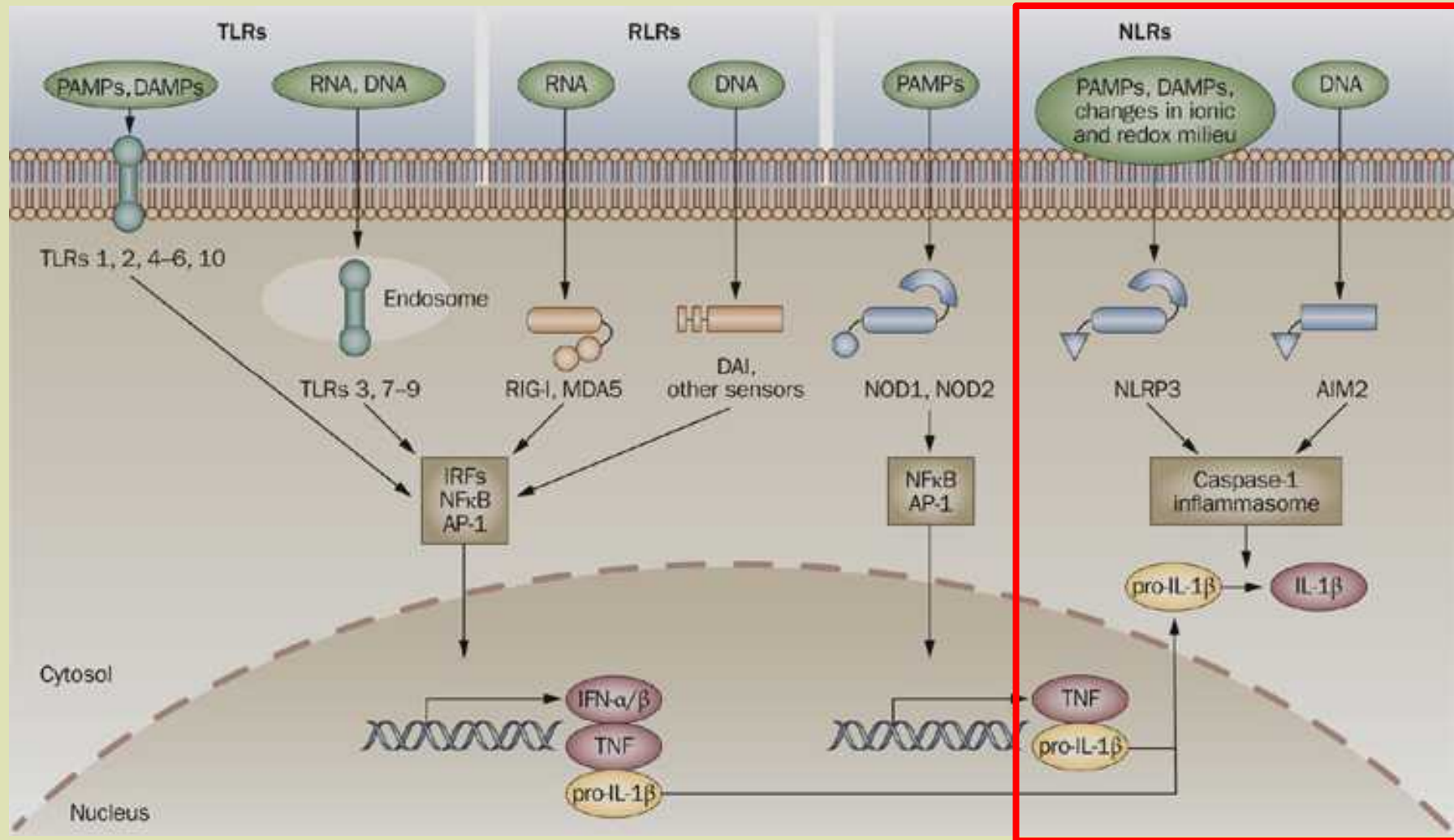
- UVB
- Ιώσεις
- Stress

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

- Plaquenil → Αναστολή TLRs και ??NLRs
- Αναστολή IL-1??
- Αναστολή IFN-α ??



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011
Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman



Οι TLRs

- TLR1 – TLR9
- Εξωκυτάριοι & Ενδοκυττάριοι
- Φυσική & Επίκτητη Ανοσία
- Δενδριτικά κύτταρα
- Ενεργοποίηση των NFκB, AP-1, IFN α/β
- Ενεργοποίηση και από ίδιες πρωτεΐνες & ενδογενή νουκλεϊκά οξέα

